

学位論文の要旨

The effects of bazedoxifene on bone, glucose, and lipid metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes:

An exploratory pilot study

(閉経後 2 型糖尿病女性患者におけるバゼドキシフェンの骨代謝,
糖代謝, 脂質代謝に与える影響の検討)

Taishi Yoshii

吉井 大司

Department of Endocrinology and Metabolism

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学専攻

(Doctoral Supervisor : Yasuo Terauchi, Professor)

(指導教員 : 寺内 康夫 教授)

学位論文の要旨

The effects of bazedoxifene on bone, glucose, and lipid metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes:

An exploratory pilot study

(閉経後 2 型糖尿病女性患者におけるバゼドキシフェンの骨代謝、糖代謝、脂質代謝に与える影響の検討)

<http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/2278/1228>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26345606>

【背景・目的】2 型糖尿病では、骨密度が低下していないにもかかわらず、骨折リスクが高いと報告されている (Vestergaard P, 2007). 2000 年の NIH コンセンサス会議で骨強度を規定する因子は骨密度と骨質であると定義された. この 2 型糖尿病の高骨密度でも骨折リスクが高くなる要因として、骨質低下が考えられている. 骨質は血中ホモシステインの増加による酸化ストレスの亢進や、その酸化ストレス及び持続性の高血糖による糖化反応の増大が、骨コラーゲンへの AGEs (Advanced glycation end products: AGEs) の一種であるペントシジンによる非酵素的架橋を増加させることで低下する. 骨粗鬆症の治療薬である選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) はそのエストロゲン様作用により、骨吸収を低下させ、骨密度を上昇させる. また、SERM は抗酸化作用も有しており、ホモシステインの低下、及び骨質低下モデル家兔においてペントシジン架橋を低下させる報告がある (Saito M et al, 2010). そのため、ペントシジンが蓄積していると考えられている糖尿病患者において、SERM は血糖コントロールに影響せず、糖尿病患者の骨質を改善する可能性がある. また、骨外作用において、SERM はその特有のエストロゲン様作用から脂質代謝を改善する点でも糖尿病患者において有用と考えられる. バゼドキシフェン (BAZ) は第 3 世代である新規 SERM である. 私たちが知る限り、BAZ における閉経後 2 型糖尿病患者に対する骨代謝、糖代謝、脂質代謝への効果を報告したものはない. そこで、私たちは閉経後 2 型糖尿病患者において BAZ が、骨代謝、糖代謝、脂質代謝、動脈硬化指標に与える影響を検討した.

【対象と方法】本試験は多施設共同前向き研究である. 登録基準を満たした外来通院中の

閉経後 2 型糖尿病患者に対して、BAZ 20mg を 1 日 1 回連日投与とし、12 週間の観察期間を設定し、採血・採尿で適時評価した (0 週, 4 週, 12 週)。本試験の主要評価項目は、12 週間の観察期間における骨代謝マーカーの変化量とした。骨代謝マーカーは、骨吸収マーカーとして、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (uNTX)、尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (uCTX)、骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b (TRACP-5b) を測定。骨形成マーカーとして、オステオカルシン (OC)、低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) を測定。骨質マーカーとして、血清ペントシジン (PS)、ホモシステイン (HC) を測定した。副次評価項目は、12 週間の観察期間における糖代謝マーカー (空腹時血糖, HbA1c, HOMA-IR, HOMA- β)、脂質代謝マーカー (総コレステロール (TC)、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、中性脂肪 (TG))、高分子量アディポネクチン (HMW アディポネクチン) の変化量とした。

【結果・考察】本試験では 20 例が試験を完遂した。骨吸収マーカーに関しては、BAZ 投与 4 週後で uNTX, uCTX 及び TRACP-5b は有意に低下した (各々 $p = 0.008$, $p = 0.011$, $p < 0.001$)。特に、TRACP-5b は 12 週まで有意に低下を示した。また、BAZ 投与 12 週後におけるベースラインからの中央変化率は、uNTX -18.6%, uCTX -10.2%, TRACP-5b -20.6% であり、TRACP-5b のみ最小有意変化 (MSC) を超えていた。骨形成マーカーに関しては、BAZ は OC に変化を与えなかったが、ucOC は低下させた。骨質マーカーに関しては、BAZ は PS 及び HC に変化を与えなかった。糖代謝に関しては、BAZ は影響せず。脂質代謝に関しては、BAZ は LDL-C を 4 週, 12 週で有意に低下させた (0 週 124 [53.0-154] mg/dl \rightarrow 4 週 107 [58.0-151] mg/dl \rightarrow 12 週 108 [50.0-168] mg/dl, 0 週 vs 4 週 $p = 0.003$, vs 12 週 $p = 0.037$)。HDL-C および non-HDL-C に関しても、12 週の時点で有意に低下した。TG に関しては変化を認めなかった。TRACP-5b の変化率における BAZ 投与前の HbA1c 別のサブグループ解析では、HbA1c < 6.5% 群が -18.0%, HbA1c \geq 6.5% 群が -25.3% であり、統計学的有意差はなかったが、HbA1c が 6.5% 以上の群で TRACP-5b の改善率が高く、BAZ は血糖コントロールが不良な糖尿病患者において骨吸収改善に効果的な可能性が示唆された。また、BAZ の効果を TRACP-5b の改善率で反応群及び非反応群に分け、PS の変化に差があるかサブグループ解析を行った結果、BAZ 非反応群では PS は $0.034 \mu\text{g/mL}$ から $0.05 \mu\text{g/mL}$ と有意ではないが上昇し、BAZ 反応群では変化がなかった。BAZ 反応群よりも BAZ 非反応群で、PS が上昇しており、BAZ の効果がある患者が、骨質改善に関し有用である可能性が示唆された。

【結語】バゼドキシフェンは血糖コントロール良好な閉経後 2 型糖尿病患者において、糖代謝に影響せず、骨吸収マーカー及び LDL-C を改善させたが、骨質マーカーは改善させなかった。

引用文献

Saito M, Marumo K, Soshi S, Kida Y, Ushiku C, Shinohara A. (2010) , Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int.* 21, 655-666.

Vestergaard P. (2007) , Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 18, 427-444.

論文目録

I 主論文

The effects of bazedoxifene on bone, glucose, and lipid metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes: An exploratory pilot study

Taishi YOSHII, Masayo YAMADA, Taichi MINAMI, Tetsuji TSUNODA, Mayuko SASAKI, Yoshinobu KONDO, Shinobu SATOH, Yasuo TERAUCHI: *Journal of clinical medicine research*, Vol 7, No 10, Page 762-769, 2015

II 副論文

なし

III 参考論文

なし